

# Возбуждающие аминокислоты

Доктор медицинских наук,  
профессор  
**В.Б.Прозоровский**

Один из признаков, отличающих человека от животного, — способность видеть невидимое, выводить из того, что известно, представление о неизвестном. (Впрочем, и животное иной раз видит то, чего человек не замечает у себя под носом.) А гений отличается от рядового представителя вида *Homo sapiens* тем, что он может доказать существование невидимого. Чем проще доказательство, тем гениальней человек.

## Немного истории

В начале XX века в научном мире возникло представление о неких простых органических молекулах, передающих импульсы-приказы с нерва на исполнительные клетки (например, в мышце). Призрак молекулы-передатчика начал свое странствие по умам ученых после того, как испанский гистолог Сантьяго Рамон-и-Кахаль обнаружил, что волокна нервных клеток нигде, в том числе и в мозгу, не соприкасаются с другими клетками (Нобелевская премия 1906 года). Но если не соприкасаются, то как же они передают другим клеткам электрические импульсы? Ответов могло быть только два: физический или химический.

Разгадка родилась, что приятно отметить, в нашей стране. Профессор МГУ Александр Филиппович Самойлов в 1925 году установил, что скорость проведения импульса по нерву при повышении температуры не меняется, то есть в его основе лежат физические процессы, а не химические реакции, тогда как проведение того же импульса (проверялся нервный путь коленного рефлекса) через спинной мозг значительно ускоряется. Следовательно, цитирую дословно: «В мозгу на границе двух клеток одна клетка выделяет какое-то пока неизвестное вещество, и это вещество служит раздражающим агентом для другой клетки». Нобелевский комитет эту работу игнорировал, но она была отмечена Ленинской премией.

Дальнейшее стало делом техники. Были «изобретены» стеклянные микротрубочки, через которые к отдельным нейронам мозга подводили разные химические вещества, а также микроэлектроды, с помощью которых регистрировали ответы нейронов. Если после воздействия тем или иным веществом работающий нейрон «замолкал», то, очевидно, испытуемое вещество его затормозило, а если «молчаливый» нейрон начинал генерировать нервные импульсы, — значит, это вещество его возбудило.

Сначала был испытан ацетилхолин, уже известный передатчик нервных импульсов с нервов на мышцы и внутренние органы. С помощью микропипетки и микроэлектрода в 1946 году англичанин Джон Кэрю Эклс обнаружил в спинном мозгу нейроны, которые возбуждал ацетилхолин, а также тормозящее действие некоего вещества (впоследствии выяснилось, что это глицин), устраняемое стрихнином. За эти работы Эклсу была присуждена Нобелевская премия в 1963 году.

Д.Куртис и Дж.К.Уоткинс, которые работали в лаборатории Эклса, в опытах на изолированном спинном мозге ля-

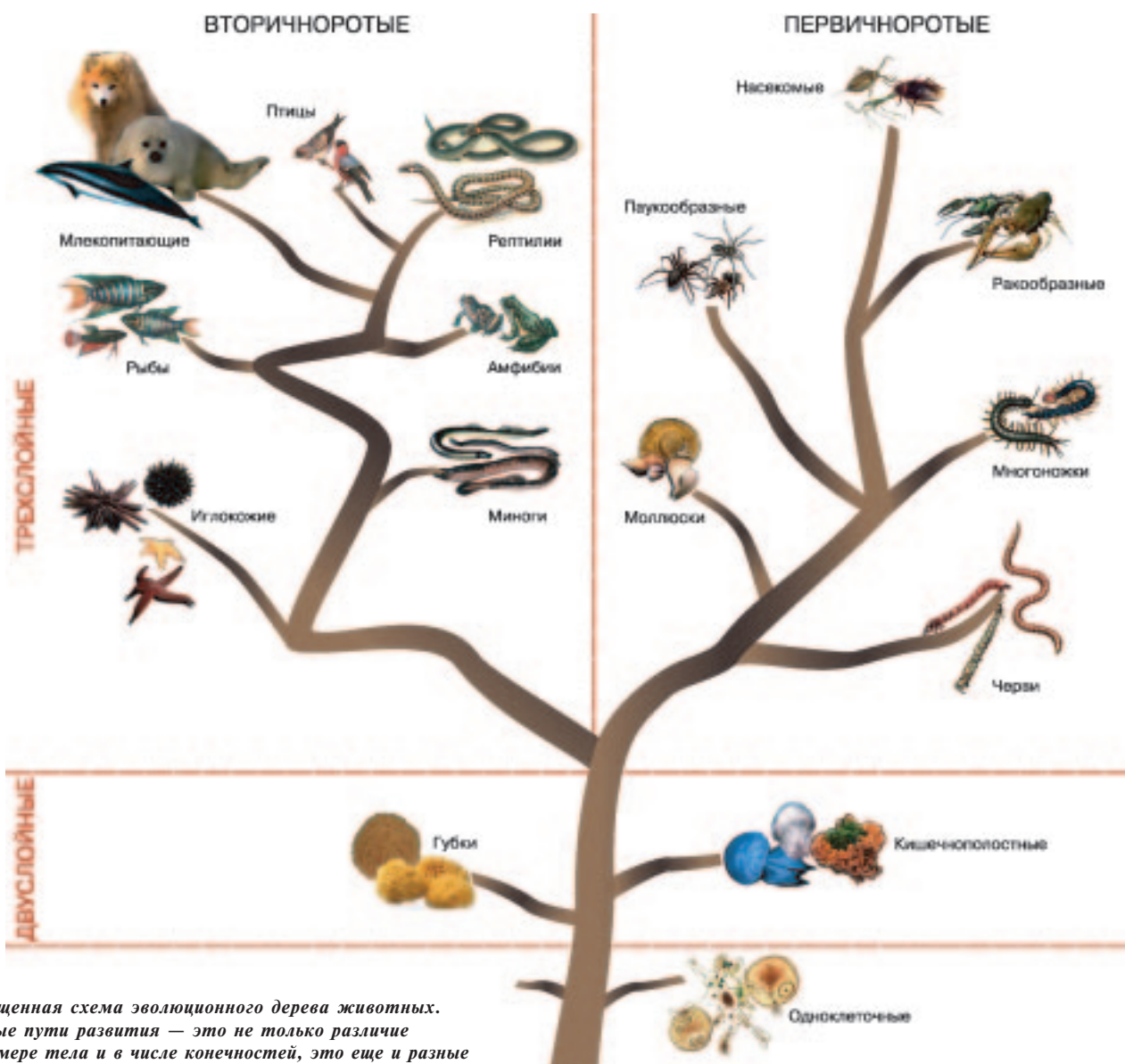
гушки и кошки показали сильный возбуждающий эффект глутаминовой и аспарагиновой аминокислот (публикации 1960 года). А их медиаторная роль была окончательно доказана, когда в головном мозгу млекопитающих обнаружили множество специализированных белков, чувствительных к глутаминовой и аспарагиновой кислоте, — глутаматные и аспартатные рецепторы.

## Вначале были аминокислоты?

По мере обнаружения новых медиаторов нервных импульсов выяснилось их чрезвычайное структурное сходство (рис. 1). Здесь представлены не все известные медиаторы, а только основные (как тормозные, так и возбуждающие), однако и основных немало. И вряд ли все они одновременно возникли в самой первой клетке, которой пока не нужно было никому передавать импульсы по причине полного одиночества. Потребность в передаче информации могла появиться лишь у многоклеточных существ, подобных современным медузам и губкам (рис. 2). Скорее всего, клетки не сразу освоили сложный синтез ацетилхолина, дофамина, адреналина и тем более серотонина, а начали с чего-то попроще,



**1**  
*Медиаторы, наиболее распространенные в головном мозгу млекопитающих. Может быть, сходство в структуре правой части молекул (углеродная цепочка, завершающаяся аминогруппой) отражает особую роль, которую сыграли аминокислоты в эволюции нервной системы?*



2  
 Упрощенная схема эволюционного дерева животных. Разные пути развития — это не только различие в размере тела и в числе конечностей, это еще и разные наборы управляющих химических сигналов в мозге и мышцах...



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ НАУКИ

например с глутаминовой кислоты (далее мы будем называть ее ГК, опять же для простоты). Ее сравнительно легко синтезировать и из углеводов, и из жиров.

Не случайно ГК постоянно находят в микробных клетках, и не случайно среди всех заменимых (то есть вырабатываемых в организме человека) аминокислот только она синтезируется в печени и в почках. Добавим, что ГК занимает одно из ведущих мест в обмене веществ, потому что способна связывать неорганический азот, перенося его на другие аминокислоты за счет реакции переаминирования. Попав в кишечник с пищей, ГК хорошо всасывается и проникает через гематоэнцефалический барьер — мозгу не приходится самому ее синтезировать. Это очень важно, поскольку она защищает мозг от аммиака и используется там, наряду с глюкозой, в энергетическом обмене. Итак, похоже, что все медиаторы начались именно с нее, а затем появились аспарагиновая кислота (АК) и, очевидно, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). И вот почему.

Кибернетика, наука об управлении, и сложна, и элементарна. Сложна из-за мудреного математического обоснования, а элементарна по той причине, что каждому из нас в той или иной мере приходилось учиться чем-то управлять. Взглянем хотя бы на вожжи — народный способ управления лошадью. А для быков придуманы команды: «цоб» — направо и

«цобе» — налево. В организме человека для управления внутренними органами имеются два отдела вегетативной нервной системы: симпатический и парасимпатический. Если один что-либо усиливает, то другой ослабляет. Симпатическая нервная система расширяет зрачок и учащает сердцебиение, парасимпатическая сужает зрачок, а сердечные сокращения замедляет. Единственное исключение из этого правила — половая функция: возбуждение парасимпатического отдела вызывает эрекцию пениса и клитора, а симпатического — эякуляцию и оргастические сокращения матки. До недавнего времени считалось, что артериальное давление регулируется только симпатиком: усиливается его тонус, и артериальное давление повышается, ослабляется — давление падает. Сейчас установлено, что парасимпатик тоже влияет на давление, но с обратным знаком.

Естественно, влияние этой регуляторной системы не распространяется на мозг, однако и работой мозга надо как-то управлять. В большинстве регулируемых приборов и механизмов существует грубая и тонкая настройка. В микроскопах — два разных винта, в электроприборах — рубильник и реостат, в автомобиле — рычаг скоростей и педаль газа и т. д. Что-то подобное нужно и мозгу, должна и в нем быть какая-то грубая, общая регуляция. Конечно, когда мы слушаем, то работают уши и височные доли коры, когда

смотрим — глаза и затылочная область. Иначе говоря, для каждого вида деятельности включаются свои области и свои клетки. Но если нужно мобилизовать все способности мозга, то весь мозг необходимо активировать. А если пора спать, то все отделы мозга нужно затормозить. Вот тут-то и приходят на помощь наиболее древние, а потому универсальные медиаторы: ГК и ГАМК со своими помощниками. У ГК это аспарагиновая кислота, у ГАМК — глицин, таурин и пролин. Предположение о единстве двух противоположностей, двух аминокислот торможения и возбуждения, подтверждается еще и тем, что в мозгу они под воздействием фермента декарбоксилазы могут переходить друг в друга.

Неисповедимы пути науки. Взгляните на рисунок 3, на котором приведена диаграмма распределения основных медиаторов в головном мозгу, — аминокислотные медиаторы занимают более половины информационных полей. А ученые обратили на них внимание гораздо позднее, чем на медиаторы более сложного строения и происхождения: ацетилхолин, дофамин, норадреналин, серотонин, гистамин, аденозин и др. Спрашивается, почему? А потому, что «искали там, где светлее». Об ацетилхолине и адреналине знали с первых десятилетий XX века, а об аминокислотах только начали догадываться в его середине. И причину этого следует искать на путях эволюции животных.

### Нога человека и нога таракана

Все высокоорганизованные многоклеточные животные — трехслойные: у них на ранних стадиях эмбрионального развития выделяются три слоя клеток, энтодерма, мезодерма и эктодерма (впоследствии они дают начало соответственно внутренним органам, мышцам и нервной системе с покровными тканями — кожа и нервы, оказывается, состоят в близком родстве!). Этим мы, высшие существа, отличаемся от уже упомянутых медуз и прочих кишечнополостных — у них зародыши двуслойные.

Когда появились первые трехслойные животные, они разделились на две большие группы. Принципиальных различий между этими группами много, но впервые расходятся их пути опять-таки на ранних стадиях развития. У одной ветви животных в их первичной кишке рот и анальное отверстие остаются на том же месте, где они закладываются с самого начала, — их называют первичноротыми, и к этой группе принадлежит большинство беспозвоночных, от моллюсков до насекомых. У других животных, как ни трудно в это поверить, рот и анальное отверстие в процессе разви-



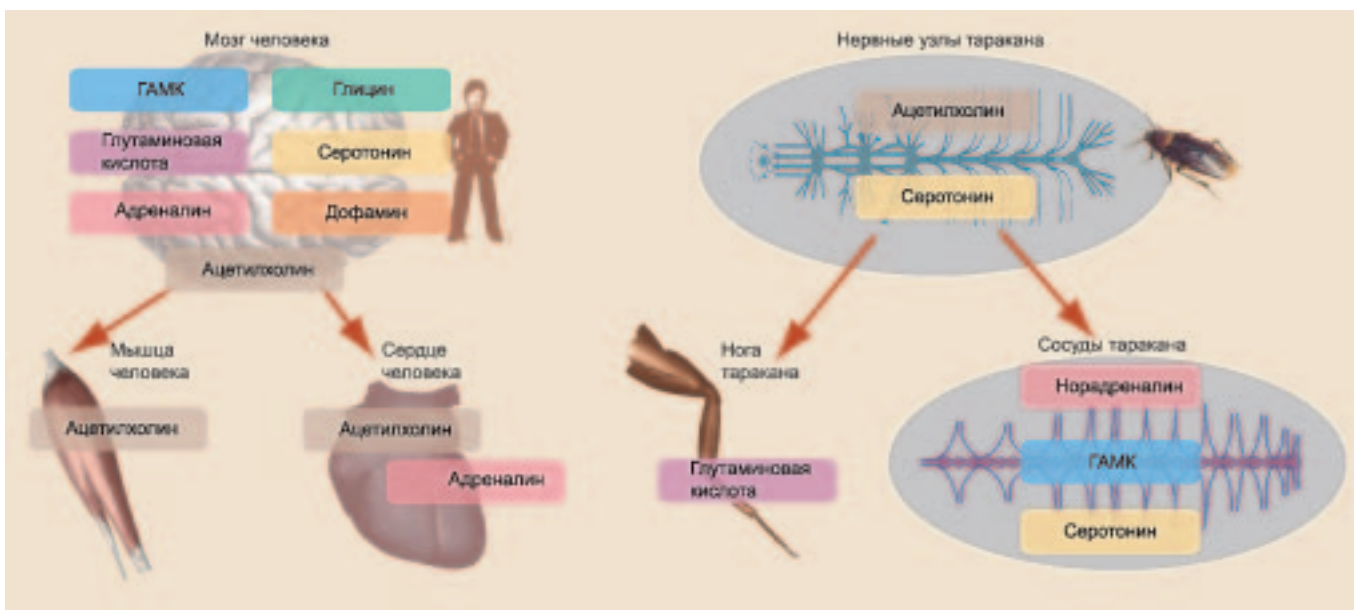
3  
**Относительные доли основных медиаторов в головном мозгу человека**

тия фактически меняются местами, за что их и назвали вторичноротыми: именно к ним относятся все позвоночные, до человека включительно. Есть в этом что-то обидное для царя природы, но таковы уж grimасы эволюции (рис. 2).

Эти эмбриональные пертурбации отразились и на биохимических различиях между позвоночными и беспозвоночными. Так получилось, что унаследованная от кишечнополостных глутаминовая кислота у первичноротых оказалась на периферии — в мышцах, а у вторичноротых она ушла с эктодермой в центр управления — в мозг (рис. 4). А поскольку работать с лапками лягушки было несравненно проще, чем с лапками тараканов, то и медиаторные аминокислоты были обнаружены позже, чем ацетилхолин.

Единство природы, помимо всего прочего, выразилось в том, что растения и животные научились вырабатывать яды,

4  
**Человек — беспорный победитель эволюционного состязания среди вторичноротых, среди первичноротых на этот титул может претендовать таракан. Человеческим мышцам приказывает сокращаться ацетилхолин, а в лапке насекомого эту задачу выполняет глутаминовая кислота**





действующие в тех самых местах, которые у человека были предназначены для восприятия нервных импульсов. На передачу сигналов с помощью ацетилхолина влияет целый набор ядов: мускарин мухомора, скополамин белены, никотин табака, фасцикулин тигровой змеи, титьюстоксин тарантула. На адреналиновые рецепторы действуют эфедра с ее эфедрином и спорынья с эрготоксином. Рецепторы ГАМК — мишень для пикротоксина из семян лианы анамарты, глициновые — для стрихнина из рвотных орешков (также известных как плоды святого Игнация). Нет исключения и для ГК: на ее рецепторы действуют квискваловая кислота из семян квисквалиса индийского и каинат из красной водоросли *Digenea simplex*.

Согласно современным представлениям, наиболее значимая из двух активирующих аминокислот — именно глутаминовая, а ее наиболее важные рецепторы — NMDA (чувствительные к N-метил-Е-аспарагиновой кислоте) и AMPA (чувствительные к 2-амино-3 (3-гидрокси-метилизоксазол-4-ил) пропионовой кислоте). Эти загадочные для непосвященных аббревиатуры часто встречаются в инструкциях к лекарственным препаратам. Вот о них мы и поговорим — о лекарствах, чей механизм действия так или иначе связан с глутаминовой кислотой.

## Про эпилепсию и китайскую кухню

В мозгу ГК и ее амид глутамин  $\text{HOOC}(\text{NH}_2)\text{-CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CONH}_2$  (примерно в равных долях) обнаруживаются в весьма значительной концентрации — порядка 300 мг%. Действует ГК так же, как и другие медиаторы: связывается с белковыми рецепторами в мембране принимающего нейрона, при этом в ней открываются каналы, избирательно пропускающие ионы натрия. Но эффект получается противоположный по сравнению с тормозными медиаторами, о которых говорилось в предыдущей статье (см. «Химию и жизнь», 2006, № 7). Поскольку внутрь клетки поступают положительные ионы (а не отрицательные ионы хлора, как в случае ГАМК), уровень поляризации мембраны снижается и ее чувствительность к возбуждающим влияниям возрастает.

Таким путем возбуждающие аминокислоты повышают активность клеток, а следовательно, и всего мозга. Это медиаторы бодрствования, ускорения мыслительных процессов. К сожалению, случается, что порог возбуждения снижается слишком сильно, и следствием могут быть даже судороги.

Пока не вполне понятно, какую роль играет ГК при эпилепсии, однако ее участие в развитии эпилептических судорог несомненно. Известно, что у больных уменьшается синтез (или высвобождение из нервных окончаний) не только ГАМК, но и глицина, серотонина и других медиаторов. По мнению члена-корреспондента АМН РФ профессора Кирилла Сергеевича Раевского, одного из ведущих специалистов в области изучения медиаторных аминокислот, в мозгу при этом происходит дезингибция — растормаживание. Поиски противэпилептических и противосудорожных веществ привели к созданию многих препаратов, в частности из числа новых: гексамидин, ломотриджин, фелбамат, этосуксимид, пуфемид и др. Поскольку действие их комплексно, то обсуждать их с точки зрения механизма действия и особенностей применения не будем.

Любопытен один из методов предупреждения эпилептических судорог — насыщение мозга большого тормозной аминокислотой таурином, спутником ГАМК. Еще любопытней данные Д.В.Клекнера с сотрудниками (опубликованы в «Nature» за 1988 год) о синергизме ГК и глицина, который вообще-то считается тормозным медиатором. Позднее К.С.Раевский получил подтверждение этих данных: глицин, с одной стороны, подавляет раздражительность (нейтрализуя тем самым возможное вредное действие возбуждающей аминокислоты), а с другой — нормализует обмен ГК и

способствует ускорению реакций, в частности, при вождении автомобиля.

В начале 90-х годов автор этой статьи совместно с профессором Л.Б.Пиотровским, химиком-синтетиком отдела фармакологии Института экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге, начали искать новые противосудорожные средства среди конкурентных блокаторов NMDA рецепторов. Наша цель состояла в том, чтобы найти средство, способное предупредить гибель нейронов, неизбежную при любых судорожных состояниях, за счет вовлечения в процесс глутаматных нейронов. Однако первые исследования оказались не слишком успешными, к тому же в США был синтезирован препарат МК-801, который оказался весьма эффективным, и я охладел к этой тематике. Но затем, уже во время клинического применения американского препарата, выяснилось, что судороги-то он предупреждает, но при этом вызывает у больных временное помешательство. Л.Б.Пиотровский по собственной инициативе продолжил поиски, сотрудничая с другими фармакологами. Результаты обнадеживают, но желаемое пока так и не достигнуто — нигде в мире.

Сама ГК (она же эпилептон, ацидоген и др.) в качестве лекарства применяется главным образом в психиатрической практике — для лечения реактивных состояний, сопровождающихся истощением, депрессией и приступами сонливости. Она усиливает образование и выброс глюкозы из депо, напрямую воздействуя на обмен углеводов и активируя выделения адреналина, — это ее свойство используют, когда нужно ликвидировать гипогликемию (снижение уровня глюкозы в крови). Глутаминат кальция назначают при психических расстройствах с явлениями ипохондрии и депрессии при старческом слабоумии, при остаточных явлениях после мозговых травм и менингита.

Если медицинское применение ГК ограничено, то ее соль, глутамат натрия, широко используется в качестве пищевой добавки. Получают его из клейковины пшеницы, отходов производства свекловичного сахара и из казеина. Глутамат имеет солоноватый вкус с выраженным запахом мяса, его часто добавляют в консервы, сухие супы, бульонные кубики. Кроме того, глутамат традиционно занимает важное место в китайской кухне, и об этом не следует забывать посетителям восточных ресторанов. После всего, что мы узнали о глутаминовой кислоте, неудивительно, что и глутамат обладает биологической активностью, не всегда полезной. Описан даже «синдром китайского ресторана»: жжение в области желудка, покраснение лица, боли в груди и головокружение. Врачи категорически запрещают кормить блюдами китайской кухни маленьких детей.

На сегодня мы все же мало знаем о фундаментальных и прикладных свойствах возбуждающих аминокислот и почти не умеем управлять их эффектами. Но будем надеяться, что это еще впереди.

